



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6499

BUENOS AIRES, 21 JUN. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011278-15-1 y agregado N° 1-0047-0000-001517-16-7 Disposición N° 0222/16 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición N° 0222/16 por la cual se autorizó la aprobación de Información para el paciente para la especialidad medicinal denominada BELOZOK / METOPROLOL SUCCINATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, METOPROLOL SUCCINATO 25 mg - 50 mg - 100 mg, autorizado por el certificado N° 35.500.

Que los errores detectados recaen en la omisión de autorización de los proyectos de prospectos.

Que dicho error material se considera subsanable sustituyendo el Artículo 1° de la Disposición mencionada, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del Decreto N° 1759/72 (T.O. 1991).

VP
7



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6499

Que a fojas 130 la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Sustitúyase el Artículo 1º de la Disposición N° 0222/16, el que quedará redactado de la siguiente manera: " ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de información para el paciente de fojas 92 a 109; desglosando de fojas 92 a 97 (autorizados y desglosados por Disposición N° 0222/16); proyecto de prospectos de fojas 15 a 44, desglosando las fojas 15 a 24, para la especialidad medicinal denominada BELOZOK / METOPROLOL SUCCINATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, METOPROLOL SUCCINATO 25 mg - 50 mg - 100 mg, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A.

VP



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

DISPOSICIÓN N° 6499

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el certificado N° 35.500 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-011278-15-1 y agregado N° 1-0047-0000-001517-16-7

DISPOSICION N° **6499**

mb

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP

PROSPECTO**BELOZOK®****METOPROLOL SUCCINATO 25 mg, 50 mg y 100 mg**

Comprimidos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Sueca

COMPOSICIÓNCada comprimido de liberación prolongada de **BELOZOK® 25 mg** contiene:

Succinato de metoprolol 23,75 mg (corresponde a 25 mg de tartrato de metoprolol).
Excipientes: Celulosa microcristalina, Etilcelulosa, Dióxido de silicio coloidal, Hidroxipropilcelulosa, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol, Dióxido de titanio E 171, Estearil fumarato sódico, Parafina.

Cada comprimido de liberación prolongada de **BELOZOK® 50 mg** contiene:

Succinato de metoprolol 47,5 mg (corresponde a 50 mg de tartrato de metoprolol).
Excipientes: Celulosa microcristalina, Etilcelulosa, Dióxido de silicio coloidal, Hidroxipropilcelulosa, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol, Dióxido de titanio E 171, Estearil fumarato sódico, Parafina.

Cada comprimido de liberación prolongada de **BELOZOK® 100 mg** contiene:

Succinato de metoprolol 95,0 mg (corresponde a 100 mg de tartrato de metoprolol).
Excipientes: Celulosa microcristalina, Etilcelulosa, Dióxido de silicio coloidal, Hidroxipropilcelulosa, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol, Dióxido de titanio E 171, Estearil fumarato sódico, Parafina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: C07A B02

Grupo farmacoterapéutico: β -bloqueante selectivo.**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Hipertensión. Angina de pecho. Insuficiencia cardíaca crónica sintomática estable con deterioro de la función sistólica ventricular izquierda. Prevención de la mortalidad coronaria y de la reincidencia de infarto después de la fase aguda de un infarto de miocardio. Arritmias cardíacas, incluyendo especialmente taquicardia supraventricular, reducción de la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular y en extrasístoles ventriculares. Trastornos funcionales cardíacos con palpitaciones. Profilaxis de la migraña.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas:**

El metoprolol es un bloqueante selectivo de los receptores β_1 , es decir que el metoprolol afecta a los receptores β_1 del corazón en dosis menores que las necesarias para afectar a los receptores β_2 en los vasos periféricos y los bronquios. La selectividad de **BELOZOK®** es dependiente de la dosis, pero como la concentración plasmática máxima para esta forma farmacéutica es significativamente menor comparada con la misma dosis administrada como

GEL ID:



Página 1 de 10

CLAUDIA PRUCIO MAGNESCO
APODEADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

comprimidos comunes, se obtiene un grado mayor de selectividad β_1 con la forma de dosificación de liberación prolongada.

El metoprolol no tiene un efecto β -estimulante y tiene poco efecto estimulante sobre la membrana. Los receptores β -bloqueantes tienen un efecto inotrópico y cronotrópico negativo.

La terapia con metoprolol reduce el efecto de las catecolaminas en asociación con el esfuerzo físico y mental, y produce una disminución en la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y presión arterial. En situaciones de tensión con una liberación mayor de adrenalina de las glándulas adrenales, el metoprolol no previene la dilatación vascular fisiológica normal. En dosis terapéuticas, el metoprolol posee menos efecto contráctil sobre los músculos bronquiales que los β -bloqueantes no selectivos. Esta propiedad permite el tratamiento de pacientes con asma bronquial u otra enfermedad pulmonar obstructiva marcada con metoprolol conjuntamente con estimulantes de los receptores β_2 . El metoprolol interfiere menos con la liberación de insulina y el metabolismo de carbohidrato que los β -bloqueantes no selectivos y por lo tanto puede además ser administrado a pacientes con diabetes mellitus. El metoprolol interfiere menos en la reacción cardiovascular ante la hipoglucemia, por ejemplo taquicardia, y la normalización del nivel de azúcar en sangre es más rápida que para los bloqueantes de los receptores β no selectivos.

En la hipertensión, **BELOZOK**[®] disminuye la presión arterial significativamente durante más de 24 horas tanto en reposo como de pie y también durante el ejercicio. En el tratamiento con metoprolol, se observa inicialmente un aumento en la resistencia vascular periférica. Sin embargo, en el tratamiento a largo plazo, la disminución obtenida en la presión arterial puede deberse a la reducción de la resistencia vascular periférica y gasto cardíaco inalterado.

En un estudio con 144 pacientes entre 6 y 16 años con hipotensión esencial, las dosis de 1,0 y 2,0 mg/kg de **BELOZOK**[®] redujo la presión sistólica corregida con placebo en 4-6 mmHg. La presión arterial diastólica presentó una disminución corregida con placebo para la dosis más elevada con 5 mmHg y una disminución dependiente de la dosis para 0,2, 1,0 y 2,0 mg/kg. Sin diferencias notables entre edades, escala de Tanner (desarrollo físico adolescente) o raza.

En hombres con hipertensión moderada/ severa, el metoprolol reduce el riesgo de muerte cardiovascular. No existe desequilibrio de electrolitos.

Efecto en insuficiencias cardíacas crónicas: en MERIT-HF, un estudio de supervivencia compuesto por 3.991 pacientes con insuficiencia cardíaca y menor fracción de eyección ($\leq 0,40$), **BELOZOK**[®] mostró aumentar la supervivencia y reducir la cantidad de hospitalizaciones. En el tratamiento a largo plazo, los pacientes experimentan una mejoría general de los síntomas. (Clasificación de la Asociación Cardiovascular de Nueva York [NYHVA] y Puntaje de Evaluación de Tratamiento Global).

Además, se ha mostrado que la terapia con **BELOZOK**[®] aumenta la fracción de eyección y reduce los volúmenes sistólicos y diastólicos ventriculares izquierdos finales.

En las taquiarritmias, el efecto de la actividad simpaticolítica aumentada se encuentra bloqueado y esto proporciona una frecuencia cardíaca menor principalmente por la reducción del automatismo en las células marcapasos, y además a través de la prolongación del tiempo de conducción supraventricular. El metoprolol reduce el riesgo de reincidencia de infarto y muerte cardíaca, en especial muerte súbita después del infarto de miocardio.

Propiedades farmacocinéticas:

El comprimido de liberación prolongada **BELOZOK**[®] consiste en microesferas encapsuladas de succinato de metoprolol, y cada microesfera es una unidad *depot* separada. Cada microesfera está cubierta con una membrana polimérica que controla la velocidad de

GEL ID:



Página 2 de 10



 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.

liberación de la droga. El comprimido se desintegra rápidamente en contacto con el fluido por medio del cual las microesferas se dispersan sobre una gran superficie en el tracto gastrointestinal. La liberación es independiente del pH del fluido circundante y continúa con una velocidad casi constante durante aproximadamente 20 horas. La forma de dosificación proporciona una concentración plasmática uniforme con un efecto de duración de más de 24 horas.

La absorción es completa después de la administración oral y la sustancia se absorbe en todo el tracto gastrointestinal y también en el colon. La biodisponibilidad de **BELOZOK**[®] es 30-40%. El metoprolol se metaboliza en el hígado, principalmente por CYP2D6. Se han identificado tres metabolitos principales, aunque ninguno tiene un efecto β -bloqueante de importancia clínica. Aproximadamente 5% de metoprolol se excreta de manera inalterada a través de los riñones, la dosis restante como metabolitos.

La farmacocinética de metoprolol en niños y adultos jóvenes, 6-17 años de edad, se parece a la de los adultos. El aclaramiento de metoprolol administrado por vía oral (CL/F) aumentó la relación lineal respecto del peso corporal.

Datos pre-clínicos de seguridad

Metoprolol has sido probado clínicamente en gran escala. La información relevante para quien prescribe puede encontrarse en otras partes del prospecto.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral.

Los comprimidos de liberación prolongada **BELOZOK**[®] se administran una vez al día, preferentemente por la mañana. Los comprimidos de liberación prolongada pueden dividirse. No deben masticarse ni triturarse. Los comprimidos deben ingerirse por lo menos con medio vaso de líquido. La ingesta concomitante de alimentos no influye la biodisponibilidad.

La dosis debe ajustarse de manera individual para evitar la bradicardia. Se recomiendan las siguientes dosis como guía:

Hipertensión

50 – 100 mg una vez al día. En pacientes que no responden a los 100 mg, la dosis puede combinarse con otros agentes antihipertensivos, preferentemente diuréticos y antagonistas de calcio dihidropiridínicos, o se puede aumentar.

Angina de pecho

100 – 200 mg una vez al día. Si es necesario, la dosis puede combinarse con nitratos o se puede aumentar.

Terapia suplementaria a inhibidores de ECA, diuréticos y posiblemente digitálicos en insuficiencia cardíaca sintomática estable.

Los pacientes deben presentar una insuficiencia cardíaca crónica estable, sin insuficiencia aguda durante las últimas 6 semanas y una terapia basal esencialmente inalterada durante las últimas 2 semanas.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca con β -bloqueantes algunas veces puede provocar una exacerbación temporaria del cuadro de síntomas. En algunos casos, es posible continuar la terapia o reducir la dosis y en otros casos puede ser necesario discontinuar el tratamiento. El inicio de la terapia con **BELOZOK**[®] en pacientes con insuficiencia cardíaca severa (NYHA IV) sólo debe ser realizado por médicos especialmente capacitados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (ver Advertencias y precauciones).

Dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca estable, clase funcional II.

La dosis inicial recomendada para las dos primeras semanas es de 25 mg una vez al día. Después de dos semanas, se puede aumentar la dosis a 50 mg una vez al día y de allí en

GEL ID:



Página 3 de 10



CLAUDIA BRUNO MAGNASCIO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

AstraZeneca

adelante puede duplicarse cada dos semanas. En el tratamiento a largo plazo, el objetivo es alcanzar una dosis de 200 mg una vez al día.

Dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca estable, clases funcionales III-IV

La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg (medio comprimido de 25 mg) administrado una vez al día. La dosis se debe ajustar de manera individual y el paciente debe ser evaluado cuidadosamente cuando se va aumentando la dosis debido a que los síntomas de insuficiencia cardíaca pueden agravarse en algunos pacientes. Después de 1-2 semanas, la dosis se puede aumentar a 25 mg administrada una vez al día. Luego, después de otras dos semanas, la dosis puede aumentarse a 50 mg una vez al día. En aquellos pacientes que toleran una dosis más alta, la dosis puede duplicarse cada dos semanas hasta un máximo de 200 mg por día.

En caso de hipotensión y/o bradicardia, puede ser necesario disminuir la medicación concomitante o la dosis de **BELOZOK**[®]. La hipotensión inicial no indica necesariamente que la dosis de **BELOZOK**[®] no pueda tolerarse en tratamientos crónicos, sino que la dosis no debe aumentarse hasta que la condición se haya estabilizado, y puede requerirse, entre otras cosas, un mayor control de la función renal.

Arritmias cardíacas

100-200 mg dos veces al día. Si es necesario, se puede aumentar la dosis.

Terapia profiláctica después del infarto de miocardio.

Como dosis de mantenimiento, se administran 200 mg una vez al día.

Trastornos funcionales cardíacos con palpitaciones.

100 mg una vez al día. Si es necesario, se puede aumentar la dosis.

Profilaxis de la migraña

100 – 200 mg una vez al día.

Deterioro de la función renal

La velocidad de eliminación es afectada de manera insignificante por la función renal y por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro de la función renal.

Deterioro de la función hepática

Normalmente, **BELOZOK**[®] se administra en la misma dosis a pacientes que sufren de cirrosis hepática como a pacientes con función hepática normal. Sólo cuando existen signos de deterioro muy severo de la función hepática (por ejemplo, pacientes con operación de desviación) debe considerarse una reducción de la dosis.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis.

Niños

La seguridad y eficacia de **BELOZOK**[®] en el tratamiento de niños y adolescentes para indicaciones además de la hipertensión todavía no han sido determinadas. No se dispone de datos. La dosis inicial recomendada para niños mayores de 6 años es de 0,5 mg/kg no excediendo 50 mg una vez al día, de acuerdo con la concentración disponible del comprimido. En pacientes que no responden a 0,5 mg/kg, la dosis puede ser aumentada a un máximo de 2,0 mg/kg. Las dosis superiores a 200 mg por día no han sido estudiadas en niños y adolescentes.

La eficacia y seguridad en el tratamiento de niños menores de 6 años no ha sido estudiado.

CONTRAINDICACIONES

Shock cardiogénico. Síndrome del seno enfermo (considerando que no se tenga un marcapasos permanente). Bloqueo AV de segundo y tercer grado. Pacientes con insuficiencia cardíaca inestable no compensada (edema pulmonar, hipoperfusión o hipotensión) y pacientes con terapia inotrópica continua o intermitente que actúa a través de

GEL ID:

Página 4 de 10

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

agonismo β -receptor. Bradicardia o hipotensión sintomática. Metoprolol no debe administrarse a pacientes con sospecha de infarto de miocardio agudo mientras la frecuencia cardíaca sea < 45 pulsaciones/ min, el intervalo P-Q sea $> 0,24$ seg o la presión sistólica sea < 100 mm Hg. En casos de indicaciones de insuficiencia cardíaca, se debe volver a evaluar a los pacientes con presión arterial supina repetida menor a 100 mmHg antes de iniciar el tratamiento. Enfermedad vascular periférica seria con amenaza de gangrena. Hipersensibilidad a cualquier componente de los productos o a otros β -bloqueantes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La administración intravenosa de verapamil no debe administrarse a pacientes tratados con β -bloqueantes.

El metoprolol puede agravar los síntomas de los trastornos circulatorios arteriales periféricos, por ejemplo, la claudicación intermitente. Deterioro severo de la función renal. Condiciones agudas serias con acidosis metabólica. Tratamiento combinado con digitálicos.

En pacientes con angina de Prinzmetal, la frecuencia y el grado de los ataques de angina pueden aumentar debido a la contracción mediada por receptores alfa de los vasos coronarios. Por esta razón, en estos pacientes no deben utilizarse β -bloqueantes no selectivos. Los bloqueantes de receptores β_1 selectivos deben usarse con precaución.

En el asma bronquial u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas se debe administrar de manera concomitante una terapia broncodilatadora adecuada. Puede ser necesario aumentar la dosis de los estimulantes β_2 .

Durante el tratamiento con metoprolol, el riesgo de interferir con el metabolismo de carbohidrato o de enmascarar la hipoglucemia es menor que con los β -bloqueantes no selectivos.

En muy raras ocasiones, un trastorno preexistente de la conducción AV de grado moderado puede agravarse (posiblemente conduciendo a un bloqueo AV).

La reacción anafiláctica adquiere una forma más severa en pacientes tratados con β -bloqueantes. El tratamiento con adrenalina en dosis normales no siempre proporciona el efecto terapéutico esperado. Si se administra **BELOZOK[®]** a un paciente con feocromocitoma, debe considerarse el tratamiento con un alfa-bloqueante.

Son limitados los datos sobre eficacia/ seguridad de los estudios clínicos controlados en insuficiencia cardíaca sintomática estable severa (NYHA clase IV).

Por lo tanto, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en estos pacientes sólo debe ser iniciado por médicos con experiencia y capacitación especial en esta área (ver Posología y forma de administración).

Los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática asociada con infarto agudo de miocardio y angina de pecho inestable fueron excluidos del estudio en el que se fundó la indicación de insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, no se ha documentado la eficacia/ seguridad para el tratamiento del infarto de miocardio agudo en asociación con estas patologías. Se encuentra contraindicado el uso en insuficiencia cardíaca inestable no compensada (ver Contraindicaciones).

La suspensión abrupta del β bloqueo es peligroso, en especial en pacientes de alto riesgo y puede agravar la insuficiencia cardíaca crónica como así también aumentar el riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita. Por lo tanto, cualquier suspensión de **BELOZOK[®]** debe, cuando sea posible, hacerse gradualmente durante por lo menos 2 semanas, cuando la dosis se reduce a la mitad en cada disminución, llegando a la dosis final cuando lo comprimido de 25 mg se reduce a la mitad. La dosis final debe administrarse durante por lo

GEL ID:

Página 5 de 10
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

menos 4 días antes de discontinuarla. Si se presentan síntomas, se recomienda que la disminución de la dosis sea más lenta.

Antes de una cirugía, se debe informar al anestesiista que el paciente está recibiendo **BELOZOK®**. No se recomienda discontinuar el tratamiento β -bloqueante en pacientes que se someterán a cirugía. Debe evitarse el inicio agudo de dosis elevadas de metoprolol en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca, ya que se ha asociado con bradicardia, hipotensión y accidente cardiovascular incluyendo resultados fatales en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

El metoprolol es un sustrato CYP2D6. Las drogas que inhiben CYP2D6 pueden tener un efecto en la concentración plasmática de metoprolol. Los siguientes son ejemplos de drogas que inhiben CYP2D6: quinidina, terbinafina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, celocoxib, propafenona y difenhidramina. Cuando se inicia el tratamiento con estas drogas, la dosis de **BELOZOK®** podría tener que reducirse en pacientes tratados con **BELOZOK®**.

Las siguientes combinaciones con **BELOZOK®** deben evitarse:

Derivados del ácido barbitúrico: los barbituratos (investigados para pentobarbital) inducen el metabolismo de metoprolol por inducción enzimática.

Propafenona: Con la administración de propafenona a cuatro pacientes tratados con metoprolol, las concentraciones plasmáticas de metoprolol aumentaron 2 – 5 veces y dos pacientes experimentaron los efectos colaterales típicos del metoprolol. La interacción se confirmó en ocho voluntarios sanos. La interacción se explica probablemente por el hecho de que la propafenona, al igual que la quinidina, inhibe el metabolismo de metoprolol a través del citocromo P450 2D6. La combinación es probablemente difícil de manejar debido a que la propafenona también posee propiedades bloqueantes de los receptores β .

Verapamilo: en combinación con las drogas bloqueantes de los receptores β (descriptas para atenolol, propanolol y pindolol) el verapamilo puede producir bradicardia y disminuir la presión arterial. El verapamilo y los β -bloqueantes poseen efectos inhibitorios aditivos en la conducción AV y en la función del nódulo sinusal.

Las siguientes combinaciones con **BELOZOK®** pueden requerir una dosis modificada de la droga:

Amiodarona: Un informe sugiere que los pacientes tratados con amiodarona pueden desarrollar bradicardia sinusal marcada al tratarse de manera simultánea con metoprolol. La amiodarona posee una vida media extremadamente prolongada (aproximadamente 50 días), lo cual implica que las interacciones pueden producirse durante un período de tiempo prolongado después de la suspensión de la droga.

Antiarrítmicos, Clase I: los antiarrítmicos clase I y las drogas bloqueantes de los receptores β poseen efectos inotrópicos negativos adicionales que pueden producir serios efectos colaterales hemodinámicos en pacientes con deterioro de la función ventricular izquierda. La combinación también debe evitarse en el "síndrome del seno enfermo" y conducción AV patológica. La interacción está mejor documentada para la disopiramida.

Drogas antirreumáticas/ antiinflamatorias no esteroideas: se ha mostrado que los antiflogísticos AINE contrarrestan el efecto antihipertensivo de las drogas bloqueantes de los receptores β . Principalmente, se ha estudiado la indometacina. Esta interacción

probablemente no ocurra con sulindac. Se ha realizado un estudio de interacción negativa con diclofenac.

Glucósidos digitálicos: los glucósidos digitálicos en asociación con β -bloqueantes, pueden aumentar el tiempo de conducción atrioventricular y puede inducir la bradicardia.

Difenhidramina: la difenhidramina disminuye (2,5 veces) el clearance del metoprolol a α -hidroximetoprolol via CYP 2D6 en personas de rápida hidroxilación. Los efectos del metoprolol aumentan.

Diltiazem: los antagonistas de calcio y los bloqueantes de los receptores β poseen efectos inhibitorios aditivos sobre la conducción AV y la función del nódulo sinusal. Se ha observado bradicardia pronunciada (informes de casos) durante el tratamiento combinado con diltiazem.

Epinefrina: existen aproximadamente diez informes sobre pacientes tratados con bloqueantes de los receptores β no selectivos (incluyendo pindolol y propranolol) quienes desarrollaron bradicardia e hipertensión pronunciada después de la administración de epinefrina (adrenalina). Estas observaciones clínicas se han confirmado en estudios realizados con voluntarios sanos. También se ha sugerido que la epinefrina en los anestésicos locales puede provocar estas reacciones con la administración intravascular. El riesgo es probablemente menor con los bloqueantes de los receptores β cardioselectivos.

Fenilpropanolamina: la fenilpropanolamina (norefedrina) en dosis únicas de 50 mg puede aumentar la presión arterial diastólica a valores patológicos en voluntarios sanos. Por lo general, el propranolol contrarresta el aumento de la presión arterial inducido por la fenilpropanolamina. Sin embargo, los bloqueantes de los receptores β pueden provocar reacciones hipertensivas paradójicas en pacientes que toman altas dosis de fenilpropanolamina. Las crisis hipertensivas durante el tratamiento sólo con fenilpropanolamina se han descrito en un par de casos.

Quinidina: la quinidina inhibe el metabolismo del metoprolol en los denominados hidroxiladores rápidos con niveles plasmáticos marcadamente elevados y mayor β bloqueo como resultado. Una interacción correspondiente podría producirse con otros β -bloqueantes metabolizados por la misma enzima (citocromo P450 2D6).

Clonidina: la reacción hipertensiva cuando se suspende de manera abrupta la clonidina puede ser potenciada por los β -bloqueantes. Si el tratamiento concomitante con clonidina se discontinúa, la medicación β -bloqueante debe retirarse varios días antes de clonidina.

Rifampicina: la rifampicina puede inducir el metabolismo del metoprolol produciendo niveles plasmáticos disminuidos.


Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con otros β -bloqueantes (por ejemplo gotas oftálmicas) o inhibidores de la MAO deben mantenerse bajo vigilancia estricta. En pacientes que reciben terapia con β -bloqueantes, los anestésicos inhalados aumentan el efecto cardiodepresor. Las dosificaciones de antidiabéticos orales pueden tener que ser reajustadas en pacientes que reciben β -bloqueantes. La concentración plasmática del metoprolol puede aumentar con la administración simultánea de cimetidina o hidralazina.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

BELOZOK® debe administrarse solamente durante el embarazo y lactancia cuando su uso se considere esencial. En general, los β bloqueantes reducen la perfusión placentaria, lo cual se ha asociado con retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto y parto prematuro.

GEL ID:



CLM Página 7 de 10
 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TECNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.

AstraZeneca

Por lo tanto, se sugiere llevar a cabo un apropiado monitoreo materno-fetal en mujeres embarazadas tratadas con metoprolol.

Los bloqueantes de los receptores β pueden producir bradicardia en el feto y en el recién nacido. Esto debe considerarse si estas drogas se prescriben en el último trimestre y en asociación con el parto. **BELOZOK®** debe retirarse gradualmente 48-72 horas antes del nacimiento planificado. Si esto no es posible, el recién nacido debe ser supervisado durante 48-72 horas luego del parto por signos y síntomas de β bloqueo (por ejemplo, complicaciones cardíacas y pulmonares)

Lactancia

El metoprolol se concentra en la leche materna, en una cantidad que corresponde a aproximadamente tres veces la cantidad hallada en el plasma de la madre. El riesgo de reacciones adversas con respecto al lactante parece ser menor con dosis terapéuticas del medicamento. Sin embargo, el lactante debe ser observado con respecto a los signos del β -bloqueo.

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

Debido a que pueden producirse mareos y fatiga durante el tratamiento con **BELOZOK®**, esto debe considerarse cuando se requiera estricta atención, por ejemplo, al conducir u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se producen en aproximadamente el 10 % de los pacientes y por lo general se encuentran relacionadas con la dosis. Las reacciones adversas relacionadas con metoprolol se presentan a continuación de acuerdo a la clase de órgano y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $> 1/10$), menos frecuentes ($\geq 1/1000$, $> 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) muy raro ($< 1/10000$) y frecuencia desconocida (no se puede calcular de los datos disponibles)

Sistema sanguíneo y linfático:

Raro: Trombocitopenia

Trastornos psiquiátricos:

Menos frecuente: Depresión, pesadillas, trastorno del sueño

Raro: Deterioro de la memoria, confusión, alucinaciones, nerviosismo, ansiedad

Frecuencia desconocida: Capacidad de concentración deteriorada

Sistema nervioso central y periférico

Muy frecuente: Fatiga

Frecuente: Mareo, dolor de cabeza

Menos frecuente: Parestesia

Raro: Disgeusia

Frecuencia desconocida: Calambres musculares

Ojos

Raro: Trastornos visuales, ojos secos y/o irritados

Frecuencia desconocida: Síntomas similares a la conjuntivitis

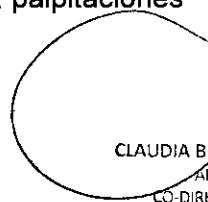
Oídos y órgano del equilibrio

Raro: Tinnitus

Corazón:

Frecuente: Frío periférico en extremidades, bradicardia, palpitaciones

GEL ID:

Página 8 de 10

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Menos frecuente: Empeoramiento pasajero de insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico en pacientes con infarto agudo de miocardio

Raro: Tiempo prolongado de conducción AV, arritmias cardiacas

Frecuencia desconocida: Gangrena en pacientes con trastornos vasculares periféricos serios

Respiratorio

Frecuente: Falta de aire cuando se está activo físicamente

Menos frecuente: Broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o problemas asmáticos

Frecuencia desconocida: Rinitis

Gastrointestinal

Frecuente: Dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, estreñimiento

Frecuencia desconocida: Boca seca

Tractos hepáticos y biliares

Raro: Transaminasas elevadas

Frecuencia desconocida: Hepatitis

Piel y tejido subcutáneo

Menos frecuente: Reacciones de hipersensibilidad en la piel

Raro: Psoriasis agravada, reacciones de fotosensibilidad, hiperhidrosis, pérdida de cabello

Sistema músculo-esquelético y tejido conectivo

Frecuencia desconocida: Artralgia

Órganos reproductores y glándulas mamarias

Raro: Disfunción reversible de la libido

General

Menos frecuente: Dolor de pecho, edema, aumento de peso

SOBREDOSIS


Toxicidad: 7,5 g a un adulto causó intoxicación letal. 100 mg a un niño de 5 años de edad no produjo síntomas después del lavaje gástrico. 450 mg a un niño de 12 años de edad y 1,4 g a un adulto produjeron intoxicación moderada, 2,5 g a un adulto provocó intoxicación seria y 7,5 g a un adulto causó una intoxicación muy seria.

Síntomas: los síntomas cardiovasculares son los más importantes, pero en algunos casos, en especial en niños y jóvenes, pueden predominar síntomas del SNC y depresión respiratoria. Bradicardia, bloqueo AV I-III, prolongación QT (casos excepcionales), asistolia, disminución de la presión arterial, mala perfusión periférica, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico. Depresión respiratoria, apnea. Otros: fatiga, confusión, inconsciencia, temblores finos, calambres, sudación, parestesia, broncoespasmo, náuseas, vómitos, espasmos posiblemente esofágicos, hipoglucemia (especialmente en niños) o hiperglucemia, hipercalemia. Efectos en los riñones. Síndrome miasténico transitorio. La ingestión concomitante de alcohol, antihipertensivos, quinidina o barbituratos puede agravar la condición del paciente. Los primeros signos de sobredosis pueden observarse 20 minutos a 2 horas después de la ingestión.

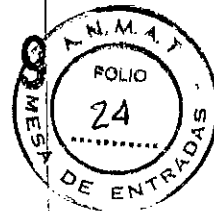
Tratamiento: Se debe brindar atención en una unidad que ofrezca las medidas adecuadas de asistencia, monitoreo y supervisión. Si se justifica, puede utilizarse lavaje gástrico y/o carbón activado. Atropina, estimulante de los receptores adrenérgicos o marcapasos para el tratamiento de bradicardia y trastornos de conducción. La indicación debe ser muy amplia para la intubación y tratamiento con respirador. Un marcapasos puede ser una opción. Podrían requerirse acciones de resucitación en paros circulatorios relacionados con una sobredosis. La hipotensión, infarto agudo de miocardio y shock deben ser tratados con un

GEL ID:



 **Página 9 de 10**
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

649



AstraZeneca 

volumen de expansión apropiado, la administración de glucagón (seguido por una infusión intravenosa de glucagón si fuera necesario), la administración intravenosa de un estimulante de los receptores adrenérgicos, como dobutamina, con la adición de agonistas de los receptores $\alpha 1$ tras la vasodilatación. También puede considerarse el uso de intravenoso de Ca^{2+} . Generalmente, el broncoespasmo puede revertirse con broncodilatadores.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

En Uruguay: Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse de inmediato con el CIAT. Hospital de Clínicas - Av. Italia s/n Tel: 1722.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 15, 20 y 30 comprimidos de liberación prolongada.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

País de procedencia: Suecia

Elaborado en: AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suecia

Acondicionado en: AstraZeneca S.A., Argerich 536, Haedo, Buenos Aires, Argentina.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 35.500. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Importado, representado y distribuido en Uruguay por: **AstraZeneca S.A.** - Yaguaron 1407 Of. 1205, Montevideo. Tel: +598 2 901 8900 Fax: +598 2 902 3689 - BELOZOK® 25: N° Registro: 41.477 - BELOZOK® 50: N° Registro: 41.476 - BELOZOK® 100: N° Registro: 41.431. Condición de venta: Bajo receta profesional. Dirección Técnica: Q.F. Cecilia Rico.

BELOZOK® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT Nro.

GEL ID:

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Página 10 de 10